

УДК 616.8-009.836.14

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, Київ, Україна²КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10», Запоріжжя, Україна/

Нові можливості фармакотерапії інсомній у практиці сімейного лікаря

Резюме

У статті наведено сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та лікування різних форм порушень сну – інсомній (диссомній). Особливу увагу приділено ситуаційним інсомніям у зв'язку з актуальністю станів хронічного стресу, що виступає головним чинником зазначених розладів. Проведено аналіз переваг і недоліків різних лікарських засобів, що застосовуються сьогодні для фармакотерапії інсомній у вітчизняній клінічній практиці. Детально розглянуто механізми та клінічні можливості нового вітчизняного комбінованого засобу Гаммавітал, перш за все, в контексті ситуаційних інсомній. Обґрунтовано доцільність поєднання окремих компонентів **Гаммавіталу**, що мають синергичний вплив на основні патогенетичні шляхи порушень сну.

Ефективність та безпека клініко-фармакологічної дії Гаммавіталу дозволяє рекомендувати його як засіб вибору при лікуванні стрес-залежних форм порушень сну в практиці сімейного лікаря.

Ключові слова: інсомнія, стрес, лікування, **Гаммавітал**

Проблема впливу гострого та хронічного стресу на організм і його роль у розвитку різних патологій сьогодні є однією з провідних як у медичному, так і в медико-соціальному плані, та безпосередньо постає у професійній діяльності різних фахівців – неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів тощо, а також лікарів-інтерністів широкого профілю та, насамперед, сімейних лікарів. Особливої актуальності набуває патологічний вплив тривалого, хронічного психоемоційного стресу, що лежить в основі формування різноманітних «хвороб цивілізації» – неврозів, психосоматичної, цереброваскулярної патології тощо.

Сьогодні, в умовах військового стану, коли практично всі мешканці нашої країни живуть в умовах гострого або хронічного стресу, психоемоційні розлади (тривога, депресія, панічні напади, фобії тощо) стають тим невід'ємним фоном, на якому розвиваються серйозні соматичні та неврологічні порушення. Саме тому зазначені преморбідні стани потребують наразі пильної уваги, насамперед з боку сімейного лікаря.

Одним із найважливіших симптомокомплексів, що супроводжує згадані «хвороби цивілізації», є інсомнія (порушення сну).

Інсомнії – одні з найбільш значущих синдромів у різних сферах медицини. Прогресуючи і закріплюючись, розлади сну призводять до погіршення клінічного перебігу соматичних і неврологічних захворювань, невротизації особистості, розвитку тривожних і депресивних станів та майже завжди – до зниження працездатності, трудової активності й, у результаті, соціальної дисфункції [1, 16].

Особливо слід наголосити на взаємозв'язку порушень сну із тривожними розладами. У ситуаціях гострого або хронічного стресу тривога різного ступеня вираженості може бути як раннім супутником стрес-реакції, так і її наслідком. У будь-якому разі розвиток

інсомній та тривожних розладів має спільну патофізіологічну та нейрохімічну основу, про що докладніше буде сказано нижче.

Не менш актуальним є взаємозв'язок порушень сну і депресій. Інсомнії спостерігаються у 80–90 % пацієнтів із депресією [31, 35]. В основі цих розладів лежать: а) ослаблення біосинтезу та рецепторного зв'язування з МТ-1 та МТ-2-мелатоніновими рецепторами основного фізіологічного регулятора біологічних ритмів в організмі – мелатоніну; б) компенсаторна гіперактивація серотонінергічних 5-НТ-2а-рецепторів унаслідок дефіциту серотонінергічної медіації [20]. Пацієнтам із депресією притаманні порушення засинання та пробудження, переривчастий сон, тривожні та/або кошмарні сновидіння, дезорганізація структури сну з наступною відсутністю відчуття відпочинку тощо [21]. У клінічному плані дуже важливим є ступінь виразності інсомнічних розладів як один із провідних критеріїв самооцінки стану здоров'я пацієнтами з депресією. У більшості випадків спостерігається чітка кореляція між вираженістю афективного компонента та тяжкістю інсомнії, частотою супутніх тривожних розладів, а також імовірністю виникнення рецидиву [12].

На сьогодні в розвинених країнах на розлади сну різної етіології страждають 30–45 % населення, а 95 % людей протягом життя мали проблеми зі сном [1, 13]. До основних критеріїв інсомнії належать:

- 1) незадоволення якістю сну;
- 2) порушення процесу засинання не менше 3 разів на тиждень протягом 1 місяця;
- 3) психологічний стан страху та/або стурбованості самими порушеннями сну та його наслідками;
- 4) погане самопочуття та порушення професійних і соціальних функцій внаслідок розладів сну [9].

Також інсомнії часто трапляються при різноманітних патологіях невротичної, психосоматичної та органічної природи. При неврозах порушення сну можна розглядати як облігатний прояв клінічної картини захворювання і, одночасно, найважливіший механізм його прогресування. Інсомнії при психосоматичних хворобах відіграють важливу діагностичну роль, особливо на ранніх стадіях, а при багатьох формах патології органічного характеру призводять до утворення негативного емоційного фону, що утруднює лікування і демотивує пацієнта.

Однак порушення сну при всіх вищезгаданих станах становлять все ж таки меншу частку спектру інсомнічних розладів. Основна питома вага належить **ситуаційним інсомніям**, тобто тимчасовим порушенням сну, які виникають у здорових людей в результаті впливу гострого чи хронічного стресогенного чинника (психоемоційне перевантаження, різка зміна способу життя чи місця проживання тощо), або при позмінній роботі та вимушеному недотриманні біологічних ритмів. Порушення циркадності на тлі послаблення біологічних функцій їхнього основного регулятора – мелатоніну – є важливим фактором розвитку стійких інсомній та супутніх депресивних розладів. При цьому в більшості випадків інсомнія поєднується з відчуттям тривоги та нервовою напругою, або ж з пригніченістю та гіпотимією, що типово для стрес-індукованих нервових розладів. Відсутність своєчасної та адекватної корекції стрес-залежних порушень сну в осіб працездатного віку (на кшталт «все мине – і сон налагодиться») загрожує в подальшому вельми небажаними наслідками, зокрема розвитком психосоматичної чи невротичної патології.

Прийнятий нині загальний погляд на терапію інсомній ґрунтується на першочерговому лікуванні основного захворювання, тобто на підході до інсомній як до синдрому у складі клінічної картини тієї чи іншої патології [10]. Цей підхід цілком виправданий при інсомніях у рамках неврозів, психосоматичної та органічної патології, коли застосування снодійних засобів може розглядатися як одна з ланок комплексної патогенетичної та/або симптоматичної терапії. В умовах ситуаційних стрес-залежних порушень сну, тобто коли «основного захворювання» немає, необхідна інша концепція лікувального впливу.

При ситуаційній інсомнії, зрозуміло, ідеальним було б усунення причин і зменшення частоти стресорної реакції та/або нормалізація способу життя, проте сьогодні на практиці ізолювати людину від стресу неможливо. Тому при терапії стрес-індукованих розладів на чільне місце ставиться інший підхід – оптимально можлива корекція патологічних наслідків стресу і, зокрема, інсомнії. Треба пам'ятати, що у початково здорових людей (поза рамками психоневрологічної, психосоматичної чи органічної патології) в умовах тривалого стресу інсомнія, за відсутності належної корекції, прогнозовано матиме тенденцію до прогресування та хронізації; як наслідок, вона може стати самостійним чинником або навіть пусковим механізмом розвитку неврозу чи будь-якої психосоматичної патології [34]. Тому своєчасний прийом відповідного снодійного засобу – доцільного саме в даних обставинах – може розглядатися не тільки як симптоматичне лікування, а й як важливий елемент фармакопрофілактики конкретного стрес-залежного захворювання.

До критеріїв «ідеального снодійного» відносять наступне:

- 1) здатність досить швидко викликати сон, близький до фізіологічного, без порушень його структури та нічних пробуджень;
- 2) збереження бадьорості та доброго самопочуття протягом дня (відсутність постсомнічного синдрому);
- 3) відсутність супутніх соматогенних та психогенних ефектів;
- 4) відсутність перехресної токсичності та клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами;
- 5) відсутність ризику звикання, залежності та передозування [3, 12].
- 6) можливість корекції за допомогою снодійного засобу супутньої тривожної та депресивної симптоматики, що дозволяє зменшити невиправдану поліпрагмазію та підвищити економічну доступність лікування. Відомо, що проблема поєднання інсомнії, тривоги і депресії є однією з провідних у психоневрології та заслуговує на особливу увагу. Патогенез порушень сну та тривожних розладів має багато спільного: зокрема, системний регуляторний дисбаланс різних нейромедіаторів на різних ступенях структурно-функціональної організації ЦНС – від молекулярного до рівня цілісного мозку [4, 11]. Початковою ланкою у формуванні зазначеного дисбалансу є дисфункція ГАМК-ергічної системи.

Як відомо, ГАМК є важливим гальмівним медіатором головного мозку, який утворюється з глутамату (збуджувального нейромедіатора) шляхом його декарбоксілювання. Впливаючи на постсинаптичні ГАМК-ергічні рецептори, ГАМК викликає стійку гіперполяризацію нейронів, що знижує їхню збудливість. Саме порушення ГАМК-залежних процесів у ЦНС опосередковують подальшу дисфункцію серотонін-, катехоламін- та пептидергічних систем, що поступово набувають при подальшому розвитку та прогресуванні інсомнії та тривожних розладів, роль самостійних патогенетичних механізмів. Тому базова нейрофармакологічна терапія як порушень сну, так і синдрому тривоги, особливо на ранніх етапах, повинна ґрунтуватися на застосуванні лікарських засобів із спрямованою активуючою дією щодо ГАМК-ергічної медіації [27].

Щодо лікування інсомній на тлі депресивних розладів, особливо при супутній цереброваскулярній патології, то тут, окрім корекції мелатонін- та серотонінергічних порушень, доведена доцільність одночасного впливу на клітинні (нейрональні) процеси, зокрема на розвиток гіпоксії та порушення мембранного транспорту внаслідок ішемії [2]. Зазначені механізми лежать в основі дефіциту нейропластичності, який розглядається сьогодні як морфологічна основа депресії [17].

В оцінці якості та ефективності фармакотерапії інсомній існують два методи: суб'єктивний (оцінка задоволеності сном) та інструментальний (оцінка даних полісомнографічного дослідження). Враховуючи ту обставину, що інсомнія – це насамперед суб'єктивний патологічний стан, тісно пов'язаний з особистісними характеристиками пацієнта, а полісомнографія не є рутинною процедурою, першою практичною метою лікування інсомнії слід обирати досягнення суб'єктивної задоволеності сном, а як оцінку ефективності – ступінь цієї задоволеності. З цієї позиції, корекція тривожних та/або депресивних симптомів лише сприятиме комплаєнтності до терапії та покращить усвідомлення її результатів. Полісомнографічне дослід-

дження дозволяє об'єктивізувати та оцінити ефект від лікування, а також точніше підібрати потрібний медикамент.

Який же засіб із арсеналу сучасних снодійних препаратів (гіпнотиків) є препаратом першої лінії у фармакотерапії ситуаційних інсомній?

Свого часу справжню революцію в нейропсихофармакології, в тому числі у застосуванні снодійних засобів, зробили відкриття та впровадження у практику **бензодіазепінів** (БД) (з 1960-х рр.). Хоча основна маса цих препаратів належить до групи анксиолітиків, значна кількість БД-похідних розглядаються як медикаменти гіпнотичного (снодійного) типу [2, 19].

Бензодіазепіни ефективні в малих дозах, мають значно меншу токсичність і кількість побічних ефектів, порівняно з багатьма нейротропними засобами, внаслідок достатньої широти терапевтичного індексу. БД мінімально взаємодіють із медикаментами соматичного типу дії і тому їх часто призначають лікарі загальної практики. БД діють переважно на фазу повільного сну, збільшуючи її тривалість [1].

Втім, препарати цієї групи як снодійні засоби не позбавлені істотних недоліків. У їх основі лежить, з одного боку, неселективне зв'язування БД (особливо перших поколінь) з усіма типами бензодіазепінових рецепторів як у ЦНС, так і на периферії, а з іншого – тривалий період їх напіввиведення з організму, що особливо притаманно таким популярним БД як нітразепам та діазепам. Згадані властивості призводять до формування досить вираженого постсомнічного синдрому (ранкова млявість, м'язова слабкість, порушення уваги та координації, головний біль тощо), а при тривалому неконтрольованому прийомі високих доз – до розвитку звикання та залежності. Однак не менший потенційний ризик становлять і короткоживучі БД (триазолам, темазепам), оскільки ймовірність звикання та залежності є найвищою саме для цих препаратів [15].

Серед інших снодійних засобів, які застосовуються у вітчизняній клінічній практиці, слід згадати **доксиламін**. Він є досить ефективним, сприяє швидкому засинанню та не порушує структуру сну. Однак за рахунок своїх центральних гістаміно- та м-холіноблокувальних властивостей доксиламін має низку істотних побічних ефектів: виражену постсомнічну дію, сухість у роті, запори, порушення акомодатції, утруднення сечовипускання, підвищення внутрішньоочного тиску та інші небажані антихолінергічні явища. Крім того, доксиламін не впливає на основний нейромедіаторний механізм порушень сну – дисфункцію ГАМК-ергічної системи, що ставить під сумнів його ефективність при ситуаційній інсомнії на фоні хронічного стресу.

Прогресивним кроком у розвитку фармакології снодійних засобів стало впровадження у практику похідних **циклопіролону** та, зокрема, зопіклону – родоначальника снодійних засобів «нового покоління» – Z-препаратів. Важливими сторонами дії цього засобу є швидкість ефекту, відсутність вираженого впливу на структуру сну. Але водночас прийом зопіклону в ряді випадків супроводжується проявами постсомнічного синдрому, негативними суб'єктивними відчуттями – слабкістю, пригніченим настроєм, металевим чи гірким присмаком у роті, іноді – нудотою і блюванням, явищами амнезії, а також певним ризиком

звикання та залежності, що обмежує його застосування при ситуаційній інсомнії.

Нарешті, останній із Z-препаратів, що з'явився у вітчизняній практиці – **залеплон** – оптимально поєднує максимальну швидкість дії, відсутність впливу на структуру сну і практично повну відсутність постсомнічного синдрому. Однак короточасний ефект даного засобу (до 4-х годин) дозволяє його застосування лише в осіб, які мають проблеми із засинанням; натомість, при дуже частих формах інсомнії, що проявляються частими нічними та/або ранніми ранковими пробудженнями, залеплон неефективний.

Важливо зазначити, що Z-препарати не мають будь-якої самостійної анксиолітичної або антидепресивної дії. Тому для категорії осіб із відповідною симптоматикою необхідні додаткові призначення, що підвищує ризик розвитку побічних ефектів і збільшує вартість лікування.

Популярні седативні засоби, зокрема, фітопрепарати на основі валеріани, собачої кропиви, меліси, пасифлори, хмелю тощо, які нерідко використовуються також як снодійні, можуть бути ефективними як коректори психоемоційного балансу і лабільності настрою (тобто саме як заспокійливі засоби), але не як реальні гіпнотики. Седативним препаратам властиві скоріше загально-модульовальні неспецифічні впливи на нейромедіаторний баланс в цілому, що дозволяє розглядати ці засоби в контексті супутньої, симптоматичної, але не патогенетичної терапії при поєднанні інсомнії та тривожних розладів.

Аналогічно, не можна вважати інструментом вибору для лікування інсомній і препарати мелатоніну. Слід пам'ятати, що мелатонін є гормоном-регулятором циркадних ритмів, а власне снодійна терапевтична дія йому притаманна лише незначною мірою. Мелатонін – це насамперед центральний адаптоген. Його застосування може бути корисним при порушеннях сну внаслідок десинхронізації (тривалі авіаперельоти, чергування денного та нічного робочого часу), іноді – у осіб старше 55 років з дефіцитом функції епіфіза, але не у випадках гострого чи хронічного психоемоційного стресу, які є причиною переважної більшості ситуаційних інсомній. У той же час, фізіологічна активація процесів біосинтезу мелатоніну може бути корисним фактором комплексної фармакотерапії порушень сну, про що докладніше буде сказано нижче.

Зважаючи на певні недоліки у терапевтичних можливостях існуючих снодійних засобів, а також складний багатоланковий патогенез інсомній і часте поєднання з тривожними та депресивними розладами, основні шляхи оптимізації фармакотерапії порушень сну можуть полягати у наступному:

- застосування лікарських засобів з максимально широким патогенетичним механізмом дії, відмінним від традиційних гіпнотиків;
- розробка та впровадження в практику комбінованих препаратів з мультимодальним синергічним ефектом щодо основних шляхів патогенезу інсомній.

Результатом реалізації зазначених підходів стала поява на фармацевтичному ринку України інноваційного вітчизняного комбінованого засобу із поєднаною снодійною, анксиолітичною, антидепресивною та тимостабілізуювальною дією – **Гаммавіталу**.

ГАММАВИТАЛ — мелодія спокою та рівноваги!

Гаммавітал принципово відрізняється як від інших комбінованих нейротропних препаратів, так і від конвенційних гіпнотиків. До його складу (1 капсула) входять:

- магнію дигліцинат – 300 мг (в перерахунку на іонізований Mg^{2+} – 42,3 мг; гліцин – 257,7 мг);
- вітамін B6 – 10 мг;
- ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) – 300 мг;
- шафран – 40 мг;
- 5-гідрокситриптофан – 50 мг.

Аналіз механізмів дії та клінічних можливостей **Гаммавіталу** доречно розпочати з більш рідкісних компонентів цього засобу.

Шафран (*Crocus sativus*) є однією з популярних в медицині квіткових рослин з вираженими нейро- та психотропними властивостями [25]. Його клініко-фармакологічні ефекти визначаються наявністю в рильцях шафрану двох каротиноїдів – кроцину та сафраналу, що мають різні, але дуже цінні взаємодоповнювальні ефекти. **Сафранал** активує ГАМК-ергічну систему шляхом зв'язування з небензодіазепіновими сайтами ГАМК-A-рецепторів, посилюючи дію ендогенної ГАМК, наслідком чого є наявність у шафрану снодійної та м'якої анксиолітичної дії [7, 24, 25]. Шафран сприяє збільшенню тривалості сну та його якості за рахунок подовження фази глибокого (повільнохвильового, NREM) сну; це досягається завдяки активації специфічних ГАМК-ергічних гальмівних нейронів у вентролатеральному преоптичному ядрі і паралельному пригніченню активуючих нейронів у туберомамільярній зоні мозку [22]. Тобто, шафран запобігає поверхневому сну з частими пробудженнями та нічними кошмарами, що є однією з найчастіших форм інсомнії у клінічній практиці. Також доведено, що шафран здатний поліпшувати харчову поведінку, зменшуючи відчуття голоду; тому його використання буде доцільним у випадках інсомнії, що асоційована з непереборним бажанням їсти [37].

Інший компонент – **Кроцин** – має антидепресивні властивості за рахунок інгібування зворотного захоплення біогенних амінів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну), діючи подібно до класичних антидепресантів, а також чинить нейропротекторний (антиоксидантний) ефект, що може поліпшувати процеси нейропластичності та запобігати подальшому розвитку депресивних розладів [7, 29, 32]. Отже, шафран забезпечує як максимально фізіологічну корекцію провідних клінічних проявів інсомнії, так і позитивний вплив на супутню тривожну та депресивну симптоматику, що робить його одним із найперспективніших засобів при порушеннях сну різного ґенезу. До того ж, шафран є максимально безпечним при застосуванні. Для нього не характерні постсомнічний синдром, седация, когнітивна дисфункція, відсутні ризики звикання та залежності.

5-НТР (5-гідрокситриптофан) є метаболічним попередником серотоніну та мелатоніну в ланцюгу їх біосинтезу в ЦНС. Дефіцит мелатоніну при старінні та хронічному стресі є не стільки безпосереднім чинником інсомнії, скільки фактором дезінтеграції циркадних ритмів, що опосередковано призводить і до порушень сну, і до розвитку тривожно-депресивних розладів [21]. Тому екзогенне введення не самого мелатоніну, а його попередника, який стимулює його біосинтез у межах фізіологічної потреби, є найдоцільнішим у фармакотерапії інсомнії.

Роль серотоніну в регуляції циркадних ритмів та розвитку афективних розладів широко відома [30]. Застосування 5-НТР з метою активації біосинтезу природного серотоніну розглядається як один з найбільш безпечніших напрямів фармакотерапії депресій легкого та помірного ступенів з мінімальним ризиком побічних ефектів (в тому числі «серотонінового синдрому») і з достатньою ефективністю при станах гіпотимії [14, 33]. Тому поєднання в одній лікарській формі шафрану та 5-НТР забезпечує синергічний ефект щодо активації ГАМК-, серотонін- та мелатонінергічних процесів у ЦНС, послаблення яких є основою розвитку інсомнії, тривоги та депресії. В результаті широкого впливу на зазначені механізми досягається комплексна нормалізація нейромедіаторного дисбалансу, що є проблематичним при застосуванні монопрепаратів аналогічного типу дії.

ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) є природним нейромедіатором, що відіграє ключову роль у реалізації процесів центрального гальмування в різних ділянках мозку шляхом взаємодії із специфічними ГАМК-рецепторами. Для ГАМК властиве поєднання заспокійливої та м'якої психостимулювальної дії, що має своїм наслідком позитивний вплив на психоемоційні, когнітивні та неврологічні функції, а також на якість та тривалість сну [18]. ГАМК-ергічні інтернейрони, що координують процеси збудження та гальмування у ЦНС, також мають синаптичні контакти з периваскулярними нейронами та гладенькими міоцитами мозкових артерій, і беруть участь у паракринній регуляції шляхом власної продукції оксиду азоту NO. Завдяки цьому механізму, ГАМК-ергічна активація ліквідує стрес-індуковані судинні спазми. На відміну від більшості нейромедіаторів, для ГАМК не передбачено механізму зворотного захоплення з синаптичної щілини; натомість, ГАМК перетворюється на сукцинат, що потрапляє до мітохондріального циклу Кребса та стає живильним субстратом, сприяючи синтезу АТФ та поліпшуючи енергетичні резерви нервових клітин.

Первинний дефіцит ГАМК лежить в основі розвитку синдрому тривоги, який ґрунтується на утворенні «порочного кола» нейромедіаторного дисбалансу [36]. Саме ГАМК відіграє найважливішу роль як нейромедіатор, який значною мірою «замикає» на собі функціональні взаємозв'язки з іншими трансмітерними системами мозку [18]. Переважна більшість сучасних снодійних засобів реалізує свої ефекти саме через ГАМК-ергічну систему. Тому наявність ГАМК у **Гаммавіталі** дозволяє зменшити клінічні прояви недостатності гальмівних процесів у ЦНС, в тому числі внаслідок хронічного стресу, і посилити снодійні, анксиолітичні та нейропротекторні властивості зазначеного засобу.

Магнію дигліцинат. Магній є одним з найпопулярніших компонентів комбінованих лікарських засобів, що широко використовуються у неврології, кардіології, гінекології тощо. Але щодо магнію саме у складі **Гаммавіталу**, то виділяють дві принципові його особливості:

- наявність у формі дигліцинату;
- унікальність з погляду поєднання з іншими компонентами.

Біологічне значення магнію в організмі є надзвичайно багатограним. Він служить обов'язковим кофактором для більш ніж 300 ферментів, що регулюють різні функції організму (в тому числі ацетилхолінестерази та глутамінсинтетази) [28]. Магній відіграє провідну роль в енергетичному, пластичному та електролітному

обміні, у процесах мембранного транспорту, де він виступає природним антагоністом кальцію. Не менше значення мають і центральні ефекти магнію. Магній є потужним природним антистресовим фактором, що гальмує процеси збудження у ЦНС та знижує чутливість організму до зовнішніх впливів. Механізми даних ефектів визначаються здатністю магнію стабілізувати нейрональні мембрани, нормалізувати їх фосфоліпідний склад та проникність для різних іонів. Підвищення мембранної проникності, що виникає при дефіциті магнію, призводить до зсуву нормальних співвідношень поза- та внутрішньоклітинної концентрації іонів K^+ , Na^+ і Ca^{2+} , внаслідок чого порушується електрична активність клітинних мембран. Відповідно, страждають генерація, проведення та передача нервового імпульсу, що прогнозовано призводить до зрушень центральної регуляції [8, 28]. Важливо підкреслити, що аналогічний механізм є основою патологічного впливу хронічного стресу, при якому мембранна дестабілізація служить провідним чинником розвитку стрес-залежної патології.

З іншого боку, в умовах дефіциту магнію всередину нейронів надходить надлишок іонів кальцію, внаслідок чого активуються кальційзалежні протеази, ендонуклеази, протеїнінази. Це створює умови для некрозу або передчасного апоптозу нервових клітин. Магній є відомим антагоністом ендотеліну-1, ангіотензину II, нейропептиду Y, «повільних» кальцієвих каналів гладеньких міоцитів судинної стінки, а також індуктором синтезу простагліцину; таким чином, магній здатен поліпшувати як мозковий кровообіг, так і системну гемодинаміку, знімаючи негативні стрес-індуковані впливи [28].

З точки зору посилення фізіологічних ефектів магнію, дуже перспективно виглядає його наявність у **Гаммавіталі** у формі солі гліцину. Гліцин є однією з важливих амінокислот, яка полегшує глутамат- та аспартатзалежну нейротрансмісію в головному мозку; це сприяє процесам нейропластичності, покращує пам'ять, увагу, концентрацію, інтелектуальні здібності, набуття нових навичок. З іншого боку, в спинному мозку гліцин, впливаючи на специфічні рецептори, забезпечує пресинаптичне гальмування мотонейронів клітинами Реншоу; завдяки цьому гліцин має протисудомну дію. Також відомо, що гліцин здатний активувати вивільнення ГАМК [7]. Отже, гліцин і ГАМК у складі **Гаммавіталу** вдало доповнюють один одного в якості фізіологічних стабілізаторів нейромедіаторного балансу і одночасно підсилювачів біологічної активності іонів магнію. Такий своєрідний «тріумвірат» дозволяє впливати на різноманітні ланки патогенезу інсомнії, не враховуючи ефекти шафрану та 5-НТР.

Вітамін В6 (піридоксин) у складі **Гаммавіталу** відіграє найважливішу роль в основних процесах метаболізму: обміні амінокислот, синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, має нейро-, кардіо- і гепатотропну, а також гемопоетичну дію. Піридоксин поліпшує всмоктування магнію в кишечнику, запобігаючи його дефіциту, покращує його транспорт у клітини та сприяє внутрішньоклітинному накопиченню, потенціює фармакологічні ефекти магнію. У свою чергу, магній сприяє активації вітаміну В6 у печінці. Сфера застосування препаратів, що містять комбінацію магнію та піридоксину, виявилася надзвичайно широкою. Вони успішно використовуються в лікуванні серцево-судинних захворювань, остеопорозу, цукрового діабету, передменструального синдрому, а також з

профілактичною метою при хронічній фізичній та розумовій перевтомі, хронічному стресі, головному болю та розладах сну [3, 5].

Завершуючи аналіз механізмів дії та клініко-фармакологічних можливостей **Гаммавіталу**, можна зробити наступні висновки:

1. Унікальність складу і обґрунтованість (фармакологічна і клінічна) поєднання компонентів **Гаммавіталу** дозволяє характеризувати цей препарат як інноваційний комплексний засіб для профілактики та лікування широкого кола стрес-залежних розладів ЦНС.

2. **Гаммавітал** можна вважати оптимальним інструментом для лікування ситуаційних інсомній, а також порушень сну при неврозах, тривожно-депресивних захворюваннях, психосоматичній і цереброваскулярній патології.

3. **Гаммавітал**, на відміну від переважної більшості снодійних засобів, дозволяє також одночасно впливати на супутні прояви тривожності та депресії в рамках інсомнії. Це дає можливість зменшити дозу або ж взагалі відмовитися від паралельного призначення анксиолітиків, антидепресантів, психостимуляторів та інших психотропних засобів, тим самим підвищивши комплаєнс, зменшивши ризики розвитку побічних ефектів та збільшивши економічну доступність лікування (уникання небажаної поліпрагмації).

4. **Гаммавітал** за рахунок вмісту натуральних біологічно активних речовин і природних метаболітів є безпечним засобом, що значно перевершує за цим показником інші нейро- та психотропні медикаменти хімічної природи.

Схема застосування **Гаммавіталу** в якості снодійного засобу є надзвичайно простою та зручною: по 1–2 капсули на ніч за 30–60 хвилин до сну. При ситуаційній інсомнії на фоні гострого або хронічного стресу доцільно приймати **Гаммавітал** протягом 1 місяця (з можливістю повторення курсу 2–3 рази на рік), а при інсомнії на тлі тієї чи іншої форми патології – 3–4 місяці з подальшою оцінкою доцільності продовження його прийому.

Отже, терапевтичні можливості **Гаммавіталу** виходять далеко за межі власне інсомнії та тривожно-депресивних розладів несприхотичного рівня. Саме тому подальше накопичення клінічного досвіду застосування цього засобу в різних галузях медицини, і, насамперед, в сомнології, без сумніву, є перспективним.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Аведисова А. С. Терапия расстройств сна: современные подходы к назначению гипнотиков / А. С. Аведисова. – ИА, 2008. – 111 с.
2. Бурчинский С. Г. Современные снотворные средства / С. Г. Бурчинский // Вісник Фармакол. Фарм. – 2001. – № 1–2. – С. 27–32.
3. Бурчинский С. Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2004. – № 18. – С. 27.
4. Бурчинский С. Г. Тревожные расстройства в общей медицинской и неврологической практике: проблемы фармакотерапии / С. Г. Бурчинский // Рац. Фармакогер. – 2008. – № 4. – С. 43–47.
5. Применение препарата Магне-В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией / В. В. Калинин, Е. В. Железнова, Т. А. Рогачева и др. // Журн. Невропатол. Психиат. – 2004. – Т. 104, № 8. – С. 51–55.
6. Коваленко І. В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування / І. В. Коваленко. – Вінниця, 2010. – 28 с.
7. Кошовий О. М. Застосування Гаммавіталу у лікуванні тривожних та депресивних розладів несприхотичного рівня / О. М. Кошовий // Ліки України. – 2022. – № 5–6. – С. 26–30.

8. Нейротропные эффекты магния в лечении патологии нервной системы // Міжнар. Неврол. Журн. – 2017. – № 6. – С. 93–102.
9. Полуэктов М. Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне / М. Г. Полуэктов // Журн. Неврол. Психиат. – 2011. – Т. 111., № 9, вып. 2. – С. 10–18.
10. Хаустова О. О. Сучасні підходи до лікування порушень сну / О. О. Хаустова, О. С. Чабан // Сімейна Мед. – 2004. – № 1. – С. 8–11.
11. Якулов Э. З. Тревога, депрессия и инсомния – единство или автономность функциональных расстройств / Э. З. Якулов, Ю. В. Трошина // Журн. Неврол. Психиат. – 2016. – Т. 116, № 5. – С. 119–124.
12. Abad V. C. Sleep and psychiatry / V. C. Abad, C. Guilleminault // Dialogues Clin. Neurosci. – 2005. – Vol. 7. – P. 291–303.
13. Appleton J. K. Hypnotics: past, presence, future / J. K. Appleton // Modern Neuropharmacology. – Vol. 4. – Chicago: Illinois Univ. Press, 2012. – P. 164–198.
14. Birdsall T. C. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor / T. C. Birdsall // Altern. Med. Rev. – 1998. – Vol. 3. – P. 271–280.
15. Hypnotics and Triazolobenzodiazepines – best predictors of high-dose benzodiazepine use: results from the Luxembourg National Health Insurance Registry / J.-B. Cloos, V. Bocquet, I. Rolland-Portal [et al.] // Psychoter. Psychosomat. – 2015. – Vol. 84. – P. 273–283.
16. Drake L.C. Insomnia causes, consequences and therapeutics: an overview / L.C. Drake, T. Roehrs, T. Roth // Depression & Anxiety. – 2003. – Vol. 18. – P. 163–176.
17. Duman R. S. Theories of depression – from monoamines to neuroplasticity // Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression / R. S. Duman. – London : Sci. Press, 2004. – P. 1–12.
18. Ellergast J. P. Gamma-aminobutyric acid - mediated neurophysiological effects in the central nervous system / J. P. Ellergast // Brain neurophysiology, 2nd ed. – Chicago : Univ. Press, 2015. – P. 497–530.
19. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia / A. M. Holbrook, R. Crowther, A. Lotter [et al.] // CMAJ. – 2000. – Vol. 162. – P. 225–233.
20. Trazodone and insomnia – a systematic review / K. Y. Jaffer, T. Cgong, B. Vanle [et al.] // Innov. Clin. Neurosci. – 2017. – Vol. 14. – P. 24–34.
21. Lam R. W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants / R. W. Lam // Int. Clin. Psychopharmacol. 2006. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S25–S29.
22. Safran enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice / Z. Liu, X. H. Xu, T. Y. Liu [et al.] // CNS Neurosci. Ther. – 2012. – Vol. 18. – P. 623–630.
23. Lindmark A. P. Anxiety Disorders / A. P. Lindmark // Psychopathological Syndromes in General Practice. – N.Y. : Owen Press, 2014. – P. 64–92.
24. Effect of Saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis / W. Mars, M. Lane, T. Rocks [et al.] // Nutr. Rev. – 2019. – Vol. 77. – P. 557–571.
25. Munirah M. P. Crocus sativus for insomnia: a systematic review and meta-analysis / M. P. Munirah, M. N. Norhayati, M. Noraini // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19. – DOI: 10.3390/ijerph191811658.
26. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression / K. Narashima, K.-L. Chan, J. T. Kosier [et al.] // Amer. J. Psychiat. – 2003. – Vol. 160. – P. 1157–1162.
27. Redoux L. Neurotransmitter basis of anxiety // Anxiety: basic and clinical research. – N.Y. : Hammerworth Press, 2001. – P. 36–50.
28. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / N.E.L. Saris, E. Mervaala, H. Karppanen [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2000. – Vol. 249. – P. 1–26.
29. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: current evidence and potential mechanisms of action / M. Shafiee, S. Arekhi, A. Omranzadeh [et al.] // Affect. Disord. – 2018. – Vol. 227. – P. 330–337.
30. Slattery D. A. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms / D. A. Slattery, A. L. Hudson, D. J. Nutt // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 18. – P. 1–21.
31. Serotonergic drugs for depression and beyond / S. M. Stahl, C. Lee-Zimmerman, S. Cartwright [et al.] // Curr. Drug Targets. – 2013. – Vol. 14. – P. 578–585.
32. The efficacy of saffron in the treatment of mild to moderate depression: a meta-analysis / B. Toth, P. Hegyi, T. Lantos [et al.] // Planta Med. – 2019. – Vol. 85. – P. 24–31.
33. Turner E. H. Serotonin la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan / E. H. Turner, J. M. Loftis, A. D. Blackwell // Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 109. – P. 325–338.
34. Van Reeth O. Physiology of sleep (review). Interactions between stress and sleep: from basic research to clinical situations / O. Van Reeth // Sleep Med. Rev. – 2000. – Vol. 4. – P. 201–219.
35. Effects of antidepressants on sleep / A. Wichniak, A. Wierzbicka, M. Walecka [et al.] // Curr. Psychiat. Rep. – 2017. – Vol. 19. – P. 63.
36. Wyatt B. K. Anxiety and depressive disorders: pharmacotherapeutic advantages and limitations / B. K. Wyatt // Anxiety: Diagnostics, Clinics and Pharmacotherapeutic Aspects. – Chicago. : Univ. Press, 2009. – P. 208–221.
37. Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial / A. A. Naorbala, S. Akhondzadeh, N. Tahmacebi-Pour [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2005. – Vol. 97 (2). – P. 281–284.

Summary

New opportunities for the pharmacotherapy of insomnia in the practice of a family doctor

S. G. Burchinsky¹, M. A. Kalinichenko²

¹Chebortaryov Institute of Gerontology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Center for Primary Health Care No. 10, Zaporizhzhia, Ukraine

The article discusses modern problems of etiology, pathogenesis, clinic and treatment of various forms of sleep disorders – insomnia. Special attention is paid to situational insomnia in connection with the relevance of chronic stress states as a leading factor in the mentioned form of sleep disorders. An analysis of the advantages and disadvantages of various drugs used today for the pharmacotherapy of insomnia in domestic clinical practice was carried out. The mechanisms and clinical possibilities of the new domestic combined remedy Gammavital as an innovative and promising tool for the treatment of sleep disorders, first of all, situational insomnia, are considered in detail. Reasoned expediency of combining individual components of Gammavital in the specified combination with the aim of synergism of their effect on the main pathogenetic ways of formation of sleep disorders. The combination of effectiveness and safety of the clinical and pharmacological action of Gammavital allows to recommend it as a tool of choice in the treatment of stress-dependent forms of sleep disorders in the practice of a family doctor.

Key words: insomnia, stress, treatment, Gammavital

Стаття надійшла в редакцію: 01.04.2023
Стаття пройшла рецензування: 06.04.2023
Стаття прийнята до друку: 13.04.2023

Received: 01.04.2023
Reviewed: 06.04.2023
Published: 13.04.2023